

颅脑损伤病人外周血 GFAP 和 UCH-L1 研究进展

高玉松 罗新铭 胡成萧 张松坡 扈俊华 综述 闫德祺 审校

【关键词】 颅脑损伤;胶质纤维酸性蛋白;泛素羧基末端水解酶 L1
【文章编号】 1009-153X(2019)02-0125-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651.1+5

常规头颅 CT 和 MRI 对鉴别脑震荡、弥漫性轴索损伤和微出血灶不够敏感,而这些损伤又可能发展为震荡后综合征、慢性创伤性脑病。研究表明 CT 扫描只可以检测到 10% 的轻型颅脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 异常^[1], 常规 MRI 仅检测到轻型 TBI 中约 32% 弥漫性的轴索血管损伤^[2]。脑爆震伤后影像学检查大多阴性, 伤后轴突丢失和胶质瘢痕形成会持续多年^[3]。本文总结外周血胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 和泛素羧基末端水解酶 L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1, UCH-L1) 水平与 TBI 严重程度的相关性, 为临床诊断 TBI 提供外周静脉血参考水平。

1 GFAP 和 UCH-L1

GFAP 是一种Ⅲ型中间丝状蛋白, 以单体形式存在。已发现人类有 8 种同源异构体, 基因定位在 17 号染色体长臂 2 区 1 带上, 包括 9 个外显子和 8 个内含子, 相对分子质量 (40~53)×10³。GFAP 主要存在于中枢神经系统、周围神经系统、肠神经的胶质细胞中, 参与细胞骨架的构成并维持其张力强度。虽然外周的肝星形细胞、软骨细胞、肌上皮细胞、成纤维细胞、淋巴细胞也表达 GFAP, 但抗原性不同, 不易被中枢神经系统的 GFAP 单克隆抗体检测到。在 TBI、脊髓损伤、中风后, GFAP 及其裂解物 (breakdown products, BDP) 很快进入脑脊液和血液, 成为中枢神经系统损伤的重要生物标志物。

UCH-L1 是一种去泛素化酶, 水解泛素羧基末端加合成分, 产生泛素单体。在神经元和神经内分泌细胞、睾丸、卵巢中表达。UCH-L1 在神经元中有

两种形式: 细胞质内的溶解形式和膜结合形式。Alzheimer 病病人可溶性 UCH-L1 因形成 UCH-L1 免疫反应性 tau 蛋白缠结而减少。膜结合形式的 UCH-L1 对 α-突触核蛋白功能障碍有作用^[4]。

2 TBI 病人外周血 GFAP 及其 BDP 与 TBI 程度关系

虽然我国神经外科采用 GCS 评分及伤后昏迷时间确定 TBI 程度, 但本文所选研究均美国国防部和退伍军人事务部 TBI 严重程度分类 (表 1)。另外, 本文分析文献纳入的 TBI 和对照组没有能够引起 GFAP 或 UCH-L1 升高的其他疾病。

2.1 伤后 24 h 内外周血 GFAP 及其 BDP 水平对头颅 CT 和 MRI 阳性预测的准确度 有研究纳入 215 例 TBI, 年龄 17~93 岁, 按上述标准分为轻型 (179 例)、中型 (9 例)、重型 (27 例); 105 例 CT 阳性病人 GFAP-BDP 水平 [(2.86±3.74) ng/ml] 明显高于 110 例 CT 阴性病人 [(0.26±0.41) ng/ml; P<0.01]; GFAP-BDP 水平对 CT 检测阳性预测准确度为 81%; 215 例中 60 例亚急性期行 MRI 检查, 21 例 (35%) MRI 阳性, 其中 13 例 CT 扫描阴性; 4 例 CT 扫描阳性在后来随访中 MRI 检查阴性; MRI 扫描阳性病人 GFAP-BDP [(1.31±1.8) ng/ml] 明显高于阴性病人 [(0.28±0.57) ng/ml; P<0.001]; GFAP-BDP 水平对 MRI 检测阳性预测的准确度为 72%。

2.2 血清 GFAP 水平鉴别轻、中型 TBI 以及颅内损伤效果 Papa 等^[7]从 1 030 例 TBI 中筛选出符合轻型 318 例、中型 7 例, 无 TBI 的 259 例作为对照组; 325 例 TBI

表 1 美国国防部和退伍军人事务部 TBI 程度分类表

程度	GCS 评分	PTA 时间	LOC 时间
轻型	13~15 分	<1 d	<30 min
中型	9~12 分	1~7 d	30 min~24 h
重型	3~8 分	>7 d	>24 h

注: TBI. 颅脑损伤; PTA. 创伤后失忆; LOC. 意识丧失

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.02.021
基金项目: 解放军济南军区联勤部项目 (CJN14C064; CJN10L070)
作者单位: 463000 河南驻马店, 解放军第 159 医院神经外科 (高玉松、罗新铭、胡成萧、张松坡、扈俊华、闫德祺)
通讯作者: 闫德祺, E-mail: yandq693@163.com

中 315 例行 CT 检查,检测血样 1 243 份;对照组 259 例中 97 例行 CT 检查,检测血样 588 份;结果 325 例中 35 例有颅内损伤,269 份(21.6%)血样 GFAP 低于检测下限,175 份(14.1%)血样低于检测下限;97 例无颅内损伤,333 分(56.6%)血样 GFAP 值低于检测下限,130 分(22.1%)血样低于最低定量下限;GFAP 在伤后 1 h 可以检测到,伤后 20 h 到顶峰后逐渐下降,72~180 h 内处于较低水平;TBI 组 GFAP 水平显著高于对照组水平($P<0.001$);CT 示颅内损伤病人 GFAP 水平明显高于无颅内损伤病人($P<0.01$)。因此,血清 GFAP 水平对鉴别轻、中型 TBI 和颅内损伤有重要价值。

2.3 GFAP 对重型 TBI 的诊断价值 Mondello 等^[8]收集多中心重型 TBI 中单纯脑损伤 60 例、重型 TBI 合并轻微其他伤 21 例伤后 24 h 内和正常健康人 167 例的静脉血样,采用 ELISA 方法检测 GFAP 和 UCH-L1 浓度,重型 TBI 组 GFAP 浓度明显高于对照组($P<0.0001$);6 个月内死亡病人血清 GFAP 浓度明显高于 6 个月后幸存者血清($P<0.001$);CT 扫描弥漫性损伤病人血清 GFAP 水平显著低于局灶性损伤病人($P=0.003$);I~II 级弥漫性损伤病人血清 GFAP 水平明显低于 III~IV 级病人($P<0.05$)以及局灶性损伤病人($P<0.05$)。

2.4 GFAP 对轻型 TBI 的诊断价值 Metting 等^[9]对 94 例轻型 TBI 就诊时收集血样检测 GFAP 水平,平均水平(0.25 ± 1.08)ng/ml,63% 的病人检测不到;CT 检测异常者 GFAP 水平明显高于 CT 检测正常者($P<0.05$);MRI 检测轴索损伤者 GFAP 水平明显高于无轴索损伤者($P<0.05$);不能完全返回工作者 GFAP 水平明显高于完全返回工作者($P<0.05$)。因此,GFAP 对重型 TBI 病人鉴别弥漫性脑损伤的轻重程度及局灶性损伤、对判断 6 个月内的生存与死亡预后有重要价值。

2.5 GFAP 及其 BDP 的抗体检测鉴别 TBI 病史 Zhang 等^[10]用 ELISA 法检测 53 例重型 TBI 和 96 例正常对照者的静脉血清 GFAP 及其 BDP 的 IgG,发现 TBI 从伤后第 1 天到第 10 天 GFAP 抗体增长到对照组的 3.77 倍;GFAP 抗体从第 4 天到第 7 天开始检测到,然后处于增长状态;同时,收集急性 TBI 196 例,慢性 TBI 21 例,正常对照组 GFAP 抗体为(2.90 ± 0.92)(未给出单位),以前无 TBI 病史的急性 TBI 组为(2.97 ± 0.37),以前有 TBI 病史无意识丧失的急性 TBI 组为(8.01 ± 1.80),以前有 TBI 病史有意识丧失的急性 TBI 组为(9.11 ± 1.42)。因此,GFAP 及其 BDP 的

抗体检测可以鉴别 TBI 病史及是否伴随意识丧失。

3 TBI 病人外周血 UCH-L1 变化

3.1 TBI 病人外周血 UCH-L1 变化 Papa 等^[7]也在研究外周静脉血清 GFAP 水平的同时,研究 UCH-L1;TBI 组 1 243 份静脉血样中 146 份(11.7%)血清 UCH-L1 水平低于检测下限,143 份(11.5%)低于最低定量下限;创伤对照组 588 份血样中,93 份(15.8%)低于检测下限,87 份(14.8%)低于最低定量下限;UCH-L1 在 TBI 后快速上升,迅速达到高峰,在 12 h 内快速下降,48 h 内缓慢下降,直至第 7 天,水平有轻微波动;TBI 组 UCH-L1 水平明显高于创伤对照组($P<0.001$);在 TBI 组中,CT 扫描损伤阳性 UCH-L1 水平明显高于扫描阴性病人($P<0.001$)。

3.2 UCH-L1 与 TBI 程度、预后及与 GFAP 的协同诊断作用 Diaz-Arrastia 等^[11]进行多中心前瞻性 TBI 研究,探讨 UCH-L1 与 TBI 程度、预后及与 GFAP 的关系,纳入 206 例 TBI,轻型占 83%,中型占 4%,重型占 13%;无创伤对照组 175 例;在伤后 24 h 内采静脉血检测;结果显示,中、重型 TBI 血清 UCH-L1 水平明显高于轻型 TBI;轻型 TBI 中,CT 检查异常者的血清 UCH-L1 明显高于 CT 检查正常者的水平;通过扩展 GOS 评分评价伤后 3 个月的预后,UCH-L1 对完全恢复者的预测效果较差,而对不良预后的预测效果较好;对于轻型 TBI,UCH-L1 不能区分预后良好和预后不良;在研究 UCH-L1 与 GFAP 在 TBI 中的关系时,发现两者呈正相关($r=0.364$;95% CI: 0.233~0.482; $P<0.0001$);两者联合应用时,曲线下面积为 0.94(95% CI: 0.92~0.96),具有较高敏感性和特异性。

4 TBI 病人外周血 GFAP 和 UCH-L1 水平升高的可能机制

TBI 后 1 h 血清 GFAP 出现升高,与脑胶质细胞损伤释放 GFAP 有关。胶质细胞损伤越多,血脑屏障破坏越严重,血清 GFAP 升高则会越快。TBI 后 20 h 到达峰值,提示经过药物干预和机体自身的恢复能力,释放 GFAP 的胶质细胞的数量及其释放量达到了极限。随着受损胶质细胞数量增量的减少及可释放 GFAP 的耗竭,释放入血的 GFAP 逐渐减少,机体对 GFAP 的清除大于入血的 GFAP 量,则血液 GFAP 会逐渐下降,大多伤后 72 h 不再有明显下降,处于低水平的波动状态;TBI 第 4 天后,机体在原有极低水平的抗 GFAP 自身抗体基础上,释放出新产

生的抗 GFAP IgG, 血液抗 GFAP IgG 水平开始上升, 加快血液 GFAP 的清除, 使脑脊液 GFAP 易于向血液弥散; 可是, 第 4~10 天, 抗 GFAP IgG 处于上升状态, 而 GFAP 处于高于正常水平的横向波动状态, 降低了此期间 GFAP 作为生物标志物判断脑损伤严重程度及预后的参考价值。

UCH-L1 在神经元中含量很高, 神经元受损后很快将大量 UCH-L1 释放出来, 通过脑脊液循环回吸收入静脉血或通过受损的血脑屏障入血, 血液浓度迅速升高。

UCH-L1 在神经元中表达丰富, 对弥漫性病变较敏感。可能因为神经元体积比较大, 轴索比较长, 弥漫性轴索损伤主要涉及神经元的轴突损伤。脑 GFAP 主要为胶质细胞合成, 对局灶性 TBI 敏感。可能因胶质细胞体积小, 呈星点状, 局灶状损伤中胶质细胞损伤数量相对多。

在脑损伤比较轻微、CT 或 MRI 检查不出异常的可能性很大时, 在 TBI 后 8 h 内可优先选择检查血 UCH-L1, 在 12~24 h 可优先选择检查 GFAP 来辅助判断脑损伤程度。在考虑到 CT 或 MRI 检查出有脑损伤的可能性较大时, TBI 后 5 h 内优选 UCH-L1, 8~36 h 内优选 GFAP 来辅助判断脑损伤轻重及预后。在 TBI 96 h 以后可以选择检测外周血抗 GFAP 水平辅助判断疾病的进展和预后。对于 CT、MRI 检查阴性、根据临床经验或坚持高度怀疑脑损伤的病例, 早期联合应用 UCH-L1 和 GFAP, 特别是 UCH-L1 在 1~4 h 配合 GFAP 在 12~24 h 均正常者可以推定排除脑损伤。定期复查有助于判断有无脑细胞损伤, 减少漏诊、漏治和过度治疗, 为病人提供更加及时准确的咨询。

【参考文献】

[1] Smits M, Hunink MG, van Rijssel DA, *et al.* Outcome after complicated minor head injury [J]. *Am J Neuroradiol*, 2008, 29: 506-513.

[2] Meaney DF, Margulies SS, Smith DH. Diffuse axonal injury [J]. *J Neurosurg*, 2001, 95: 1108-1110.

[3] Shively SB, Horkayne-Szakaly I, Jones RV, *et al.* Characterisation of interface astroglial scarring in the human brain after blast exposure: a post-mortem case series [J]. *Lancet*

Neurol, 2016, 15: 944-953.

[4] Bishop P, Rubin P, Thomson AR, *et al.* The ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) C terminus plays a key role in protein stability, but its farnesylation is not required for membrane association in primary neurons [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(52): 36140-36149.

[5] McMahon PJ, Panczykowski DM, Yue JK, *et al.* Measurement of the glial fibrillary acidic protein and its breakdown products GFAP-BDP biomarker for the detection of traumatic brain injury compared to computed tomography and magnetic resonance imaging [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(8): 527-533.

[6] Okonkwo DO, Yue JK, Puccio AM, *et al.* GFAP-BDP as an acute diagnostic marker in traumatic brain injury: results from the prospective transforming research and clinical knowledge in traumatic brain injury study [J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30(17): 1490-1497.

[7] Papa L, Brophy GM, Welch RD, *et al.* Time course and diagnostic accuracy of glial and neuronal blood biomarkers GFAP and UCH-L1 in a large cohort of trauma patients with and without mild traumatic brain injury [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(5): 551-560.

[8] Mondello S, Papa L, Buki A, *et al.* Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study [J]. *Crit Care*, 2011, 15: R156.

[9] Metting Z, Wilczak N, Rodiger LA, *et al.* GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury [J]. *Neurology*, 2012, 78(18): 1428-1433.

[10] Zhang ZQ, Zoltewicz JS, Mondello S, *et al.* Human traumatic brain injury induces autoantibody response against glial fibrillary acidic protein and its breakdown products [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92698.

[11] Diaz-Arrastia R, Wang KKW, Papa L, *et al.* acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(1): 19-25.

(2018-01-31 收稿, 2018-03-22 修回)